

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

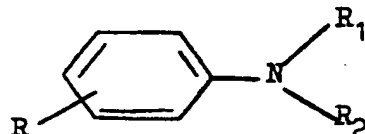
**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'aniline ainsi que les sels d'addition de ces dérivés aux acides pharmaceutiquement acceptables.

Ces composés répondent à la formule suivante

5



dans laquelle

10 R représente soit un atome d'hydrogène, soit un ou plusieurs groupes nitro, alcoyles inférieurs ou alcoxy inférieurs,

R₁ représente soit un atome d'hydrogène soit le radical C_nH_{2n}B dans lequel la chaîne C_nH_{2n} peut être droite ou ramifiée, n est un nombre entier petit, en particulier 1, 2 ou 3 et B est un radical basique tel que di-alcoyl(inférieur)amino ou un radical hétérocyclique dérivant notamment de la pyrrolidine, de la pipéridine ou de la morpholine, le noyau hétérocyclique pouvant porter un ou plusieurs substituants alcoyliques,

20 R₂ représente soit un atome d'hydrogène, soit un radical acyle aliphatique, arylique ou aralcoylique dont le noyau aromatique peut éventuellement porter un ou plusieurs substituants, tel qu'un atome d'halogène ou un radical alcoxy inférieur, soit un radical aryloxy-carbonyle dont le noyau peut porter un ou plusieurs substituants, soit enfin un radical carba-

moyle

$$-CO-N \begin{array}{l} \nearrow R_3 \\ \searrow R_4 \end{array}$$

dans lequel chacun des symboles

30 R₃ et R₄ représente un atome d'hydrogène ou un alcoyle ou bien le groupe

$-N \begin{array}{l} \nearrow R_3 \\ \searrow R_4 \end{array}$ est un radical hétérocyclique,

tel que celui de la pyrrolidine,

sous réserve que R₁ et R₂ ne représentent pas simultanément un atome d'hydrogène et que R₁ ne représente pas H ou -CH₂-CH₂-N (C₂H₅)₂ quand

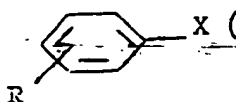
R désigne NO₂ en position 4 et R₂ désigne COC₂H₅.

L'invention comprend en outre l'application des

nouveaux dérivés définis ci-dessus ainsi que des deux composés dans lesquels R_1 représente H ou $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ lorsque R désigne NO_2 en position 4 et R_2 désigne COC_2H_5 en médecine humaine, ou vétérinaire. La demanderesse a trouvé en effet que tous étaient doués de propriétés thérapeutiques et pouvaient être utilisés comme analgésiques et/ou anti-inflammatoires. Ils peuvent également servir d'intermédiaires pour la synthèse d'autres substances.

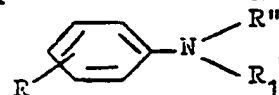
On peut préparer les nouveaux dérivés par application de l'une quelconque des méthodes de synthèse connues. On peut plus particulièrement

- soit faire réagir, lorsque R_2 est H, un composé de formule



15

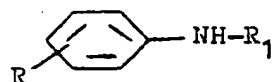
(X représentant un atome d'halogène, en particulier le chlore) avec une amine $R_1\text{NH}_2$, en présence d'une base tertiaire accepteur d'acide halogénhydrique, ou un composé de formule



20

(R'' étant un radical acyle) avec de l'acide chlorhydrique,

- soit faire réagir, lorsque R_2 représente un radical acyle, aryloxy-carbonyle ou carbamoyle, le composé répondant à la formule

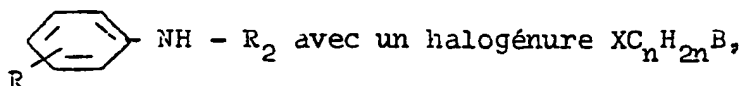


25

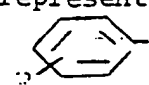
(dans laquelle R_1 désigne H ou le groupe $\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{B}$ défini précédemment) avec un composé $R_2\text{X}$ ou X représente un halogène, de préférence le chlore, ou, éventuellement, lorsque R_2 est un radical acyle, avec l'anhydride correspondant,

30

- soit faire réagir, lorsque R_2 représente un radical acyle et R_1 le groupe $\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{B}$, un composé de formule



35

- soit enfin, lorsque R_2 représente le radical $-\text{CONH}_2$, faire réagir le composé
- 
- avec du phosgène puis avec de l'ammoniac.

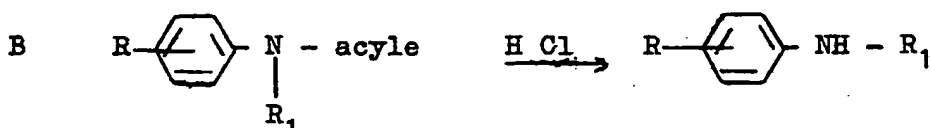
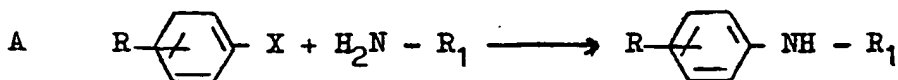
Les différentes préparations sont illustrées par les schémas et les exemples non limitatifs suivants :

40

69 44618

3

2073286

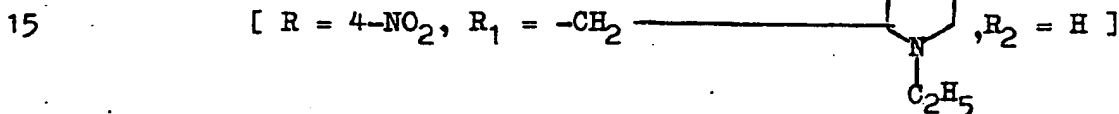
I - 1er Cas $R_2 = H$ 

5 Pour la réaction A, on opère en présence d'une base tertiaire comme accepteur d'acide halogénhydrique, la pyridine par exemple. Dans certains cas, la présence d'un solvant favorise la synthèse.

Pour la réaction B, on traite à reflux le produit de départ
10 avec de l'acide chlorhydrique concentré. La désacylation est très rapide.

EXEMPLE 1 :

N-[éthyl-1 pipéridyl (2)-méthyl] p-nitro-aniline
(93-01 R & C)



Dans une bombe de 500 ml, on introduit 76 g de benzyl-
amino-méthyl-2 éthyl-1 pipéridine, 275 ml de méthanol et 5 g de
catalyseur (palladium sur du carbone). On chauffe à 70° et on
20 hydrogène sous une pression de 60 kg/cm². L'absorption est
rapide. On filtre la solution refroidie, on évapore le méthanol
et le toluène formé puis on distille le résidu huileux. On
obtient 41 g, soit un rendement de 88%, d'amino-méthyl-2 éthyl-
1 pipéridine (Eb: 88°/18mm de Hg).

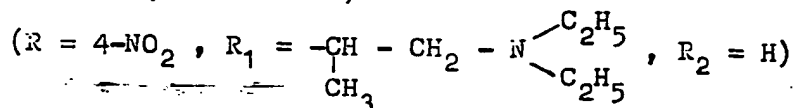
25 On introduit 14,2 g de ce produit (0,1 mole) dans une
fiolle d'Erlenmeyer munie d'un réfrigérant à reflux et d'un agi-
tateur magnétique. On ajoute 15,75 g de p -nitro chlorobenzène
(0,1 mole) et 25 ml de pyridine. On chauffe la solution pendant
6 heures à reflux. On évapore alors la pyridine sous pression,
30 réduite. On lave le résidu avec de l'acide chlorhydrique
normal, il se forme un précipité qui contient du p-nitro-chloro-
benzène (que l'on élimine par extraction à l'éther) et le
chlorhydrate du composé final désiré. Celui-ci est transformé
en base libre par alcalinisation et extrait avec de l'éther

de la solution basique. On sèche l'extrait sur du sulfate de magnésium anhydre et on évapore le solvant. Le résidu huileux est distillé plusieurs fois. (Eb. 130-150°/0,005 mm de Hg, avec décomposition partielle). On transforme cette amine en son chlorhydrate pur en la traitant avec de l'acide chlorhydrique en milieu isopropanolique.

Rendement final 45%, F : 219°, après recristallisation dans l'isopropanol.


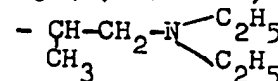
EXEMPLE 2 :

10 [N-(di-éthyl-amino)-2 méthyl-1 éthyl] p-nitro-aniline (93-08 R & C)

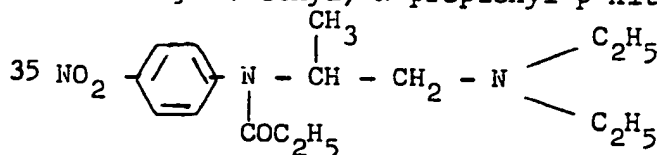


15 Dans un ballon-réacteur bien sec, refroidi dans un bain de glace et de sel, on introduit 15,9 g d'hydruure de sodium à 50 % (0,33 mole) et 400 ml de diméthoxy-éthane redistillé et anhydre.

Tout en maintenant la température inférieure à 0°, on ajoute 58,2 g de N-p-nitro-phényl propionamide,

20 NO_2 --NH - COC₂H₅, (0,3 mole) dissoute dans 1,2 litre de diméthoxy-éthane. On agite pendant une heure à la même température et on ajoute alors 47,1 g (0,315 mole) de chloro-1 di-éthylamino-2 méthyl-1 éthane Cl - . On chauffe ensuite

25 pendant 5 heures au reflux, puis on évapore à siccité et on reprend le résidu à l'éther. On filtre le précipité, composé principalement de chlorure de sodium. On lave la solution étherée avec de l'eau, on extrait l'amine avec de l'acide chlorhydrique dilué, 30 on alcalinise à la soude et on extrait de nouveau l'amine libérée avec de l'éther. Après séchage, on évapore à siccité et on obtient 80 g d'une huile brune qui est la N-(di-éthylamino-2 méthyl-1 éthyl). N-propionyl p-nitro-aniline impure,

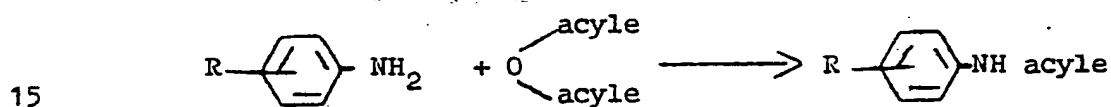


Ce produit n'est pas purifié. Il est directement chauffé au reflux, pendant 30 minutes, avec 150 ml d'acide chlorhydrique dilué à 50%₁₀₀. La dépropionylation est très rapide.

On libère l'amine par de la soude, on l'extrait avec de l'éther ; on sèche la solution et on l'évapore. On obtient 39 g d'une huile qui cristallise par trituration avec de l'éther de pétrole, soit un rendement de 52 %. Par recristallisation dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole, le composé 95-08 R & C est obtenu pur. Point de fusion : 86°.

La base est transformée en son chlorhydrate par de l'acide dissous dans de l'éther anhydre et un peu d'alcool absolu. Après cristallisation dans de l'alcool isopropylique, le sel fond à 170°.

II - 2ème cas $R_1 = H$, $R_2 = \text{acyle}$



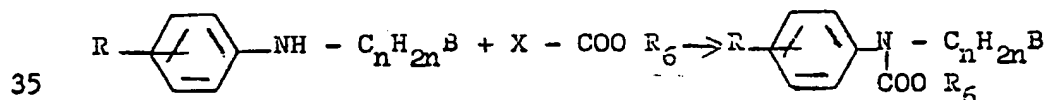
On opère de préférence dans un solvant non polaire, tel que le benzène, et à la température du reflux. Au lieu de l'anhydride d'acide, on peut utiliser un autre dérivé fonctionnel, comme l'halogénure.

20 EXEMPLE 3 :

N-(p-nitro-phényl)-propionamide ou p-nitro-propionanilide (93-02 R & C) ($R = 4-\text{NO}_2$, $R_1 = H$, $R_2 = -\text{CO}-\text{C}_2\text{H}_5$)

Dans un flacon Erlenmeyer soumis à une agitation magnétique, on introduit 41,4 g de p-nitro-aniline (0,3 mole), 80 ml d'anhydride propionique (0,6 mole) et 250 ml de benzène anhydre. On chauffe 1 heure à reflux et on filtre l'amide obtenu. Le précipité est lavé à l'éther. On obtient 56,5 g, soit un rendement de 97 %, de produit très pur dont le point de fusion est de 189°.

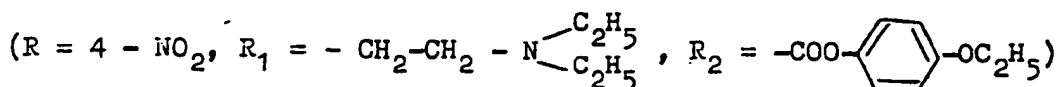
III - 3ème Cas $R_1 = \text{C}_n\text{H}_{2n}\text{B}$, $R_2 = \text{aryloxy-carbonyle } (-\text{COO } R_6, R_6 \text{ étant un radical aryle})$



On opère de préférence à chaud dans un solvant non polaire.

EXEMPLE 4 :

40 N-(diéthylamino-2 éthyl) N-p-éthoxy-phénoxy-carbonyl p-nitro aniline. (87-51 R & C)

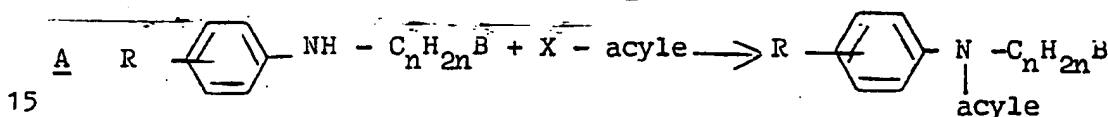


A une solution chaude de 10,9 g de N,N-diéthyl N'-p-nitrophényl éthylène-diamine dans 120 ml de benzène, on
 5 ajoute lentement, en agitant, 9,4 g de chloroformiate d'éthoxy-4 phényle dissous dans 50 ml du même solvant. On chauffe à reflux, avec agitation, pendant 1 heure 1/2. On filtre à chaud le chlorhydrate du produit désiré et on le recristallise par dissolution dans de l'éthanol et précipitation par de l'éther.

On obtient 18 g du composé, soit un rendement de
 10 90%.

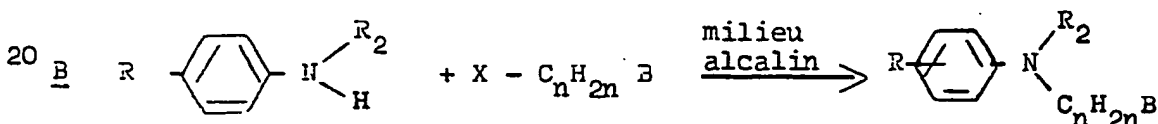
Le point de fusion du sel est de 180°.

IV - 4ème Cas $R_1 = C_nH_{2n}B$, $R_2 = \text{acyle}$



(X = halogène, en particulier le chlore)

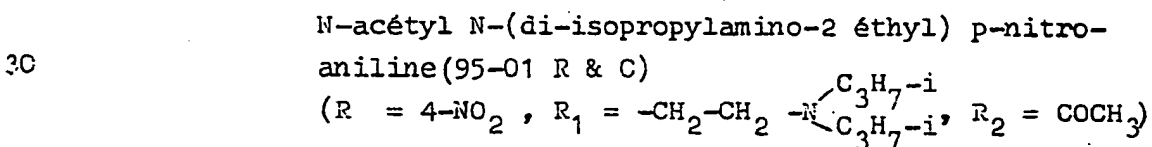
L'halogénure d'acide X - acyle peut être remplacé par un autre dérivé fonctionnel, tel qu'un anhydride.



Dans le mode préparatoire A, on opère de préférence dans un solvant non polaire (benzène, chloroforme, éther etc..) et en présence d'acide chlorhydrique.

25 Pour la préparation B, la réaction se fait avantageusement en présence d'hydruure de sodium et en solution dans le diméthoxy-éthane.

EXEMPLE 5 :

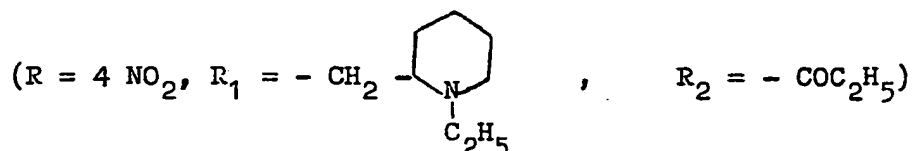


Dans une fiole sèche, soumise à une agitation magnétique, on introduit 9,9 g de chlorhydrate de N-(di-isopropyl-
 35 lamino -2 éthyl) p-nitro-aniline (0,033 mole), 10,3 g de chlorure d'acétyle (0,13 mole) et 400 ml de chloroforme. On chauffe au reflux tant que se dégage de l'acide chlorhydrique et encore une heure après la cessation de ce dégagement. On chasse, par évaporation, le chloroforme et le chlorure d'acétyle en excès.
 40 Le chlorhydrate du produit voulu précipite. On en obtient

11,1 g, soit un rendement de 98 %. Après recristallisation dans de l'isopropanol, il fond à 175°.

EXEMPLE 6 :

5 N-(p-nitrophényl) N(éthyl-1 pipéridyl (2) méthyl) propionamide (90-78 R & C, 90-79 R & C, 93-00 R & C)

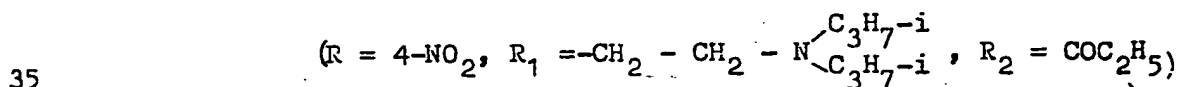


10 Dans un ballon sec à 3 cols, on introduit 100 ml de diméthoxy-éthane anhydre et 2,8 g d'hydrure de sodium à 50 % (0,06 mole). On refroidit au bain de glace et de sel et on ajoute 9,7 g (0,05 mole) de p-nitro-phényl-propionamide (93-02 R & C) dissous dans 250 ml de diméthoxy-éthane. On laisse
15 revenir le mélange à la température ordinaire; quand l'hydrure a réagi, on ajoute goutte à goutte 9,7 g (0,06 mole) de chlorométhyl-2 éthyl-1 pipéridine et on chauffe 5 heures au reflux. On évapore à siccité, on reprend le résidu par de l'éther et on lave l'extrait avec de l'eau. On extrait l'amine avec de l'acide chlorhydrique
20 que dilué, on alcalinise la solution avec de la soude diluée et on extrait avec de l'éther. On sèche et on évapore le solvant. On obtient un produit brut qui est un mélange de 2 isomères. On sépare le premier par extraction avec de l'éther de pétrole chaud. Au refroidissement, le produit cristallise. Son point
25 de fusion est de 80° (90-78 R & C).

Le reste du mélange est séparé par chromatographie sur colonne d'alumine, avec du benzène contenant 10 à 20 % d'acétone pour éluant. Le second isomère (90-79 R & C) est une huile. Eb: 180°/0,1 mm de Hg. Le mélange des deux isomères a été
30 nommé 93-00 R & C.

EXEMPLE 7 :

N-(di-isopropylamino-2 éthyl) N-propionyl p-nitro-aniline (93 - 06 R & C)



Dans un ballon à trois tubulures, bien sec, refroidi dans un bain de glace et de sel, on introduit 15,9 g d'hydrure de sodium à 50 % (0,33 mole) et 100 ml de diméthoxy-éthane anhydre. Tout en maintenant la température inférieure à 0°, on ajoute
40 lentement 58,2 g de N-(p-nitrophényl) propionamide (0,30 mole),

69 44618

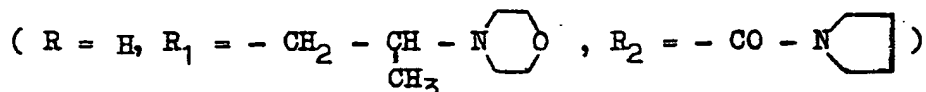
2073286

La réaction A s'effectue de préférence à chaud dans un solvant non polaire, tel que le benzène.

La réaction B se fait en deux temps et à basse température

EXEMPLE 8 :

- 5 N-(morpholino-2 propyl) N-pyrrolidino-carbonyl
aniline (90-72 R & C)

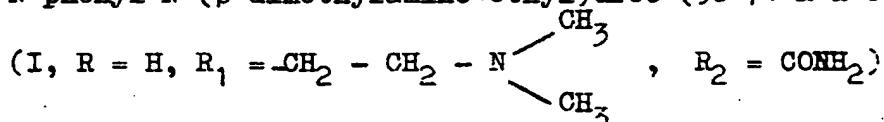


- On chauffe 22 g (0,1 mole) de N-(morpholino-2 propyl)
aniline et 10 g (0,075 mole) de chlorure de tétraméthylène-
10 carbamyle pendant 8 heures, au reflux, dans 100 ml de benzène.
On reprend le mélange réactionnel avec de l'acide chlorhydrique
dilué et on sépare le benzène. La solution acide est alcalinisée
et on extrait le produit avec de l'éther. Après séchage et éva-
poration du solvant, on fait cristalliser le résidu par tritu-
15 ration avec de l'éther de pétrole. L'amine obtenue peut être
purifiée par recristallisation dans de l'hexane ou par distil-
lation.

Eb : 175°/0,02 mm de Hg. F:83° - Rendement 73,5%.

EXEMPLE 9 :

- 20 N-phényl N-(β-diméthylamino-éthyl)urée (90-74 R & C)



On dissout, à 10°, 30 g de phosgène (0,3 mole) dans
300 ml de chloroforme.

- 25 On ajoute goutte à goutte, en refroidissant, 33 g
de N-(β-diméthylamino éthyl) aniline (0,2 mole) dissous dans
100 ml de chloroforme. La dissolution est totale. On laisse
revenir le mélange à la température ordinaire et on le maintient
48 heures au repos. On filtre le précipité formé pendant cette
30 période et on le lave avec de l'éther. C'est le chlorure inter-
médiaire. On dissout 17 g de ce produit (0,065 mole) dans
200 ml d'ammoniaque concentrée à la température ordinaire.
Après une minute, on évapore à siccité. On reprend le résidu
par de l'eau, on alcalinise et on extrait avec de l'éther. La
35 solution est séchée, le solvant est évaporé et l'huile est
triturée avec de l'éther de pétrole. On obtient l'urée désirée
avec un rendement de 66%. F : 60°.

69 44618

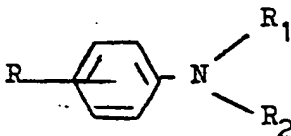
10

2073286

Le chlorhydrate, obtenu par traitement de la solution étherée de la base avec de l'acide chlorhydrique gazeux, fond à 175°.

Le tableau I donne une liste de produits répondant à la formule générale I, ainsi que leurs caractéristiques et l'indication de leur mode préféré de synthèse.

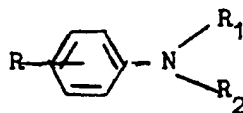
TABLEAU I



10

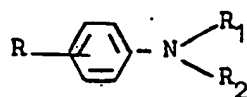
Numéro de code	R	R ₁	R ₂	Caractéristiques de la base	Point de fusion des sels	Notes
15 87-51 R & C	4 - NO ₂				chlorhydrate 180°	synthèse III
90-70 R & C	H				chlorhydrate 165°	synthèse IV A
20 90-71 R & C	H				chlorhydrate 192°	synthèse IV A
90-72 R & C	H			F. 83°	citrate (déc)	synthèse V A
25 90-73 R & C	H			Eb. 142-59° 0,03 mm	tartrate (déc)	synthèse V A
90-74 R & C	H		-CO-NH ₂	F. 60°	chlorhydrate 175°	synthèse V B
30 90-75 R & C	H			Eb. 210°/0,01 mm	chlorhydrate 126°	synthèse IV A
90-76 R & C	H			Eb. 210-230° 0,04 mm	tartrate (déc)	synthèse IV A

TABLEAU I (suite)



Numéro de code	R	R ₁	R ₂	Caractère de la base	Point de fusion des sels	Notes
90-77 R & C	3,4,5-tri OC ₁₁ ₃		-COC ₂ H ₅		chlorhy- drate 98°	synthèse IV B
90-78 R & C 90-79 R & C	4-NO ₂		-COC ₂ H ₅	2 isomères l'un est cristallisé F: 80° et l'autre est une base huileuse Eb: 180°/C, 1 mm		synthèse IV B
93-00 R & C	4-NO ₂		-COC ₂ H ₅	mélange des 2 isomères		synthèse IV B
93-01 R & C	4-NO ₂		H	Eb: 130-150°/ 0,05 mm	chlorhy- drate 219°	synthèse I A
93-03 R & C	4-NO ₂		CO CH ₂ OC ₂ H ₅		chlorhy- drate hygros- copique	synthèse IV 4
93-04 R & C	4-NO ₂		CO CH ₂ Cl		chlorhy- drate hygros- copique	synthèse IV A
93-05 R & C	4-NO ₂		-COC ₂ H ₅		chlorhy- drate 168°	synthèse IV A
93-06 R & C	4-NO ₂		-COC ₂ H ₅	F: 130°	chlorhy- drate 160°	synthèse IV B
93-07 R & C	4-NO ₂		-COC ₂ H ₅	F: 58°	ascor- bate hygros- copique	synthèse IV A

TABLEAU I (suite)



5	Número de code	R	R ₁	R ₂	Caractère de la base	Point de fusion des sels	Notes
10	93-08 R & C	4-NO ₂	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{C}_2\text{H}_5 \\ \searrow \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \end{array}$	H	F: 86°	chlorhydrate 170°	synthèse I B
	93-09 R & C	4-NO ₂	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{CH}_3 \\ \searrow \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$	-COC ₂ H ₅		chlorhydrate 180°	synthèse IV A
15	95-00 R & C	4-NO ₂	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{C}_2\text{H}_5 \\ \searrow \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \end{array}$	-COCH ₃	F: 76°	chlorhydrate 119°	synthèse IV A
	95-01 R & C	4-NO ₂	$\begin{array}{c} \text{C}_3\text{H}_7 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{C}_3\text{H}_7 \\ \searrow \text{C}_3\text{H}_7 \end{array} \end{array}$	-CO-CH ₃		chlorhydrate 175°	synthèse IV A
20	95-02 R & C	4-NO ₂	$\begin{array}{c} \text{C}_3\text{H}_7 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{C}_3\text{H}_7 \\ \searrow \text{C}_3\text{H}_7 \end{array} \end{array}$	H	F: 62°	chlorhydrate 165°	synthèse I B

Les composés de l'invention ainsi que les composés 87-50 R&C (chlorhydrate F. 126°) et 93-02 R&C pour lesquels R représente 4-NO₂, R₂ COC₂H₅ et R₁ respectivement -CH₂-CH₂-N(C₂H₅)₂ et H ont été soumis à des essais pharmacologiques qui ont mis en évidence des propriétés intéressantes, surtout dans le domaine analgésique et anti-inflammatoire. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau II.

30 Méthodes utilisées.

Toxicité aiguë. Les essais ont porté sur des souris des deux sexes, de souche Swiss, d'un poids variant entre 18 et 22 g. Les doses létales 50% ont été calculées selon la méthode de Miller et Tainter (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1944, 57, 261).

Observations préliminaires. Après administration par voie intrapéritonéale de doses variables du composé étudié (cf Tableau II), on a observé le comportement général des souris.

- 5 Effet analgésique. On a utilisé la méthode de Siegmund (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1957, 95, 729), modifiée par Cheymol (C.R. Soc. Biol. 1963, 157, 521) et reprise par Brittain et Coll. (Nature, Lond., 1963, 20, 895).
L'injection intrapéritonéale de phényl-2 benzoquinone-1,4
- 10 provoque chez la souris un syndrome particulier qui est inhibé par les analgésiques. La substance de référence a été le pyramidon à la dose orale de 50 mg/kg. Les activités
- 15 ~~des produits étudiés, administrés également par voie~~ buccale, sont indiquées, dans le tableau II, relativement à celle du pyramidon prise arbitrairement comme égale à 100. Par exemple, activité 50 signifie que 100 mg/kg du composé possèdent le même effet que 50 mg/kg de pyramidon.
- 20 Effet anti-inflammatoire. On a utilisé la technique de l'oedème expérimental produit par le kaolin sur la patte du rat, selon le protocole de Chevillard et Giono (Rev. Rhumatisme 1952, 19, 1051). Ici la substance de référence
- 25 a été la phénylbutazone, administrée par voie orale à la dose de 50 mg/kg. Les activités des produits étudiés, administrés également par voie orale, sont indiquées dans le tableau II relativement à celle de la phénylbutazone qui a été prise arbitrairement comme égale à 100.

TABLEAU II

N° de code sel	DL 50 (mg/kg)		Observations préliminaires (voie i.p.)	Effet anal- gésique (pyramidon= 100) (voie orale)	Effet anti- inflama- toire (phénylbut zone=100) (voie orale)
	voie i.v	voie orale			
87-50 R & C chlorhydrate	300	< 800	Dès 25 mg/kg, on observe un phénomène de Straub. Crottes molles à 50 mg/kg. Aux doses supérieures, convulsions et tremblements	50	75
87-51 R & C chlorhydrate	90	< 600	A 50 mg/kg, diminution de l'activité motrice. Aux doses supérieures la toxicité est retardée à 48 h; on observe une vasodilatation, des diarrhées, des convulsions et un phénomène de Straub	60	très faible

69 44618

14

2073286

TABLEAU II (suite)

	N° de code sel	D L 50 (mg/kg)		Observations préliminaires (voie i.p.)	Effet anal- gésique (pyramidon= 100) (voie orale)	Effet anti- inflamma- toire (phényl- butazone= 100) (voie orale)
		voie i.v.	voie orale			
5						
10	90-70 R & C chlorhydrate	150	200	Diminution de l'activité motrice, analgésie et mydriase	200	très faible
15	90-71 R & C chlorhydrate	300	600	Dès 100 mg/kg, on observe une diminution de l'acti- vité motrice avec incoor- dination et perte du ré- flexe d'agrippement. Il y a aussi mydriase	40	faible
20	90-72 R & C citrate	440	800	Diminution d'activité mo- trice et mydriase et, pour les doses toxiques, convulsions	40	très faible
25	90-73 R & C tartrate	150	750	A 100 mg/kg, perte du ré- flexe d'agrippement et mydriase	40	75
	90-74 R & C chlorhydrate	600	> 800	Rien à signaler	Pas d'effet notable	Pas d'ef- fet nota- ble
30	90-75 R & C chlorhydrate	150	400	A 100 mg/kg, mouvements automatiques et incoordi- nation	100	90
35	90-76 R & C tartrate	150	300	Légère diminution de l'activité motrice et diminution du réflexe d'agrippement	Effet nul	50
	90-77 R & C chlorhydrate	440	850	Diminution des divers réflexes	Effet nul	Effet nul
40	90-78 R & C chlorhydrate	182	> 600	Aucun effet excitant mais on observe l'anal- gésie et la perte du réflexe d'agrippement	55	100
45	90-79 R & C chlorhydrate	91	< 800	Activité amphotaminique, dès 50 mg/kg, on observe le phénomène de Straub	100	150
	93-80 R & C chlorhydrate	182	500	Effet amphotaminique et anorexigène	100	100

TABLEAU II (suite)

N° de code sel	D L 50 (mg/kg)		Observations préliminaires (voie i.p.)	Effet analgésique (pyramidon=100) (voie orale)	Effet anti-inflammatoire (phénylbutazone=100) (voie orale)
	voie i.v.	voie orale			
5 10 93-01 R & C chlorhydrate	91	< 300	Dès 50 mg/kg, effet amphétaminique et anorexigène. Le produit est un analeptique respiratoire et un antagoniste de l'hypnose barbiturique	80	100
15 93-02 R & C	880	> 1800	Diminution de l'activité motrice avec perte des différents réflexes. L'hypnose barbiturique est nettement renforcée	50	50
20 93-03 R & C chlorhydrate	300	500	Aux doses non toxiques, rien à signaler. A 200 mg/kg, convulsions et renforcement de l'hypnose barbiturique	40	effet nul
25 93-04 R & C chlorhydrate	182	500	A 100 mg/kg on observe une irritabilité, à 200 mg/kg un phénomène de Straub et des tremblements	effet nul	30
30 35 93-05 R & C	150	650	A 50 mg/kg, l'activité motrice est augmentée. A 100 mg/kg on observe une irritabilité, puis des tremblements et des convulsions. L'hypnose barbiturique est légèrement diminuée et on a un faible effet hyperthermisant et analeptique respiratoire	50	150
40 93-06 R & C chlorhydrate	300	600	A 200 mg/kg, il y a irritabilité et perte du réflexe d'agrippement. Par contre, à 60 mg/kg, l'activité motrice est diminuée et l'hypnose barbiturique légèrement renforcée	47	100
45 93-07 R & C ascorbate	440	800	A 200 mg/kg, légère irritabilité et augmentation de l'activité motrice avec perte du réflexe d'agrippement et léger antagonisme vis-à-vis de l'hypnose barbiturique	80	80

TABLEAU II (suite et fin)

5	N° de code sel	DL 50 (mg/kg)		Observations préliminaires (voie i.p.)	Effet analgésique (pyramidon=100 (voie orale)	Effet anti-inflammatoire (phénylbutazone=100) (voie orale)
		voie i.v.	voie orale			
10	93-08 R & C chlorhydrate	110	250	Aux doses atoxiques, diminution du réflexe d'agrippement; aux doses sub-toxiques, convulsions. Diminution de l'activité motrice, mais l'hypnose barbiturique n'est pas modifiée.	50	150
15	93-09 R & C chlorhydrate	300	550	A 100 mg/kg on observe une irritabilité, l'augmentation de l'activité motrice et la diminution du réflexe d'agrippement	50	120
20	95-00 R & C chlorhydrate	300	900	A 200 mg/kg, irritabilité au toucher, diminution du réflexe d'agrippement et légère mydriase	effet nul	effet nul
25	95-01 R & C chlorhydrate	250	800	Diminution du réflexe d'agrippement	75	120
	95-02 R & C chlorhydrate	180	500	Irritabilité au toucher	75	120
	Pyramidon	250	800		100	
30	Phénylbutazone	220	600			100

Les composés considérés ici sont donc, dans l'ensemble, des analgésiques et/ou des anti-inflammatoires qui peuvent être utilisés pour combattre les syndrômes douloureux, les affections rhumatismales etc.. On peut les administrer par
35 voie orale, par voie rectale ou par voie parentérale.

On trouvera ci-après des exemples non limitatifs de compositions pharmaceutiques.

Comprimés.

- 40
- chlorhydrate de 93-08 R & C 0,200 g
 - amidon de riz 0,075 g

69 44618

17

2073286

- stéarate de magnésium 0,005 g

Ces comprimés peuvent être dragéifiés ou enrobés. La dose de produit actif peut être comprise entre 0,100 et 0,300 g et on peut utiliser les autres excipients usuels.

5 Suppositoires.

- chlorhydrate de 90-70 R & C 0,300 g

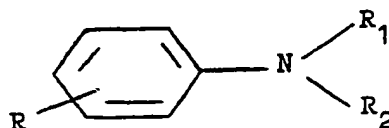
- excipient d'Imhausen q.s.p. 1 suppositoire

L'excipient d'Imhausen peut être remplacé par du beurre de cacao ou toute autre substance usuelle de ce type de médicament. La dose de produit actif peut être comprise entre 0,100 et 0,600 g.

Bien entendu, les autres produits actifs de la série peuvent être utilisés à la place de ceux qui sont désignés dans les exemples ci-dessus et plusieurs d'entre eux peuvent être associés dans la même préparation.

REVENDICATIONS

1.- Dérivés d'aniline répondant à la formule








dans laquelle

- R représente soit un atome d'hydrogène, soit un ou plusieurs groupes nitro, soit un groupe alcoyle ou alcoxy inférieur, soit plusieurs groupes alcoyles ou alcoxy inférieurs qui sont identiques,
- 10 R_1 représente soit un atome d'hydrogène soit le radical $C_nH_{2n}B$ dans lequel la chaîne C_nH_{2n} peut être droite ou ramifiée, n est un nombre entier petit, en particulier 1, 2 ou 3 et B est un radical basique tel que di-alcoyl- (inférieur)amino ou un radical hétérocyclique dérivant notamment de la pyrrolidine, de la pipéridine ou de la morpholine, le noyau hétérocyclique pouvant porter un ou plusieurs substituants alcoyliques,
- 20 R_2 représente soit un atome d'hydrogène, soit un radical acyle aliphatique, soit un radical acyle araliphatique dont le noyau aromatique porte un ou plusieurs substituants, tel qu'un atome d'halogène ou un radical alcoxy inférieur, soit un radical aryloxy-carbonyle dont le noyau peut porter un ou plusieurs substituants, soit
- 25 enfin un radical carbamoyle $-CO - N \begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}$ dans lequel chacun des symboles R_3 et R_4 représente un atome d'hydrogène ou un alcoyle ou bien le groupe $-N \begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}$
- 30 est un radical hétérocyclique, tel que celui de la pyrrolidine,
- 35 sous réserve que R_1 et R_2 ne représentent pas simultanément un atome d'hydrogène, que R_1 ne représente pas H ou $-CH_2-CH_2-N-(C_2H_5)_2$ quand R désigne NO_2 en position 4 et R_2 désigne COC_2H_5 et que R ne représente pas H quand R_1 représente $-CH_2-CH_2-N-(C_2H_5)_2$ et R_2 désigne $CON(CH_3)_2$.

2.- Dérivé d'aniline qui est l'un des composés identifiés dans le tableau suivant par la signification des symboles de la formule de la revendication 1.

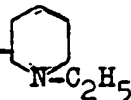
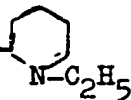
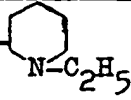

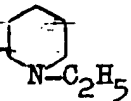


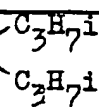
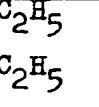
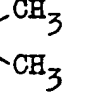
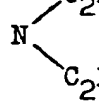
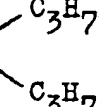
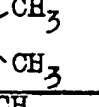
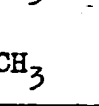



TABLEAU

N°	R	R ₁	R ₂
1	4-NO ₂	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{C}_2\text{H}_5 \\ \searrow \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \end{array} $	H
2	4-NO ₂	$ -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{C}_3\text{H}_7^i \\ \searrow \text{C}_3\text{H}_7^i \end{array} $	H
3	4-NO ₂	$ -\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_{10} \\ \\ \text{N}-\text{C}_2\text{H}_5 \end{array} $	H
4	4-NO ₂	$ -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{C}_2\text{H}_5 \\ \searrow \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} $	-COO-  -OC ₂ H ₅ -
5	H	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{CH}_3 \\ \searrow \text{CH}_3 \end{array} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $	-CO-CH ₂ -  -Cl
6	H	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}-\text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_{10} \end{array} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $	-CO-CH ₂ -  -Cl
7	H	$ -\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_{10} \\ \\ \text{N}-\text{C}_2\text{H}_5 \end{array} $	-COCH ₂ -  -Cl
8	H	$ -\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_{10} \\ \\ \text{N}-\text{C}_2\text{H}_5 \end{array} $	CO-CH ₂ -  -OC ₂ H ₅

69 44618

20
TABLEAU (suite)

2073286

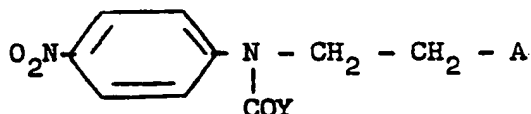
N°	R	R ₁	R ₂
9	3,4,5-tri-OCH ₃	-CH ₂ -  -N-C ₂ H ₅	-COC ₂ H ₅
5 10	4-NO ₂	-CH ₂ -  -N-C ₂ H ₅	-COC ₂ H ₅
11	4-NO ₂	-CH ₂ -  -N-C ₂ H ₅	-CO-CH ₂ -  -OC ₂ H ₅
12	4-NO ₂	-CH ₂ -  -N-C ₂ H ₅	-CO-CH ₂ -  -Cl
10 13	4-NO ₂	-CH ₂ -CH ₂ -N 	-COC ₂ H ₅
14	4-NO ₂	-CH ₂ -CH ₂ -N 	-CO-C ₂ H ₅
15 15	4-NO ₂	-CH(CH ₃)-CH ₂ -N 	-COC ₂ H ₅
16	4-NO ₂	-CH ₂ -CH ₂ -N 	-COC ₂ H ₅
20 17	4-NO ₂	-CH(CH ₃)-CH ₂ -N 	-COCH ₃
18	4-NO ₂	-CH ₂ -CH ₂ -N 	-COCH ₃
25 19	H	-CH ₂ -CH ₂ -N 	-CONH ₂
30 20	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-N 	-CO-N 
21	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-N 	-CO-N 

3.- Dérivés d'aniline répondant à la formule



5 dans laquelle R_1 et R_2 ont les significations indiquées dans la revendication 1 (exclusions comprises) et leurs sels.

4.- Dérivés d'aniline répondant à la formule



10

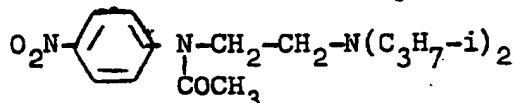
dans laquelle

Y désigne le radical éthyle et

A le radical pyrrolidino, diméthylamino ou diisopropylamino et leurs sels.

15

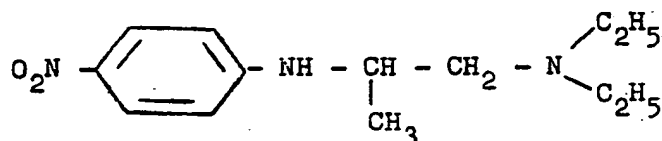
5.- Dérivé d'aniline répondant à la formule



et ses sels.

20

6.- Dérivé d'aniline répondant à la formule



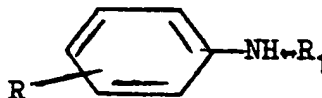
25 et ses sels.

7.- Médicament caractérisé par le fait qu'il comprend en tant que principe actif, l'un au moins des composés qui sont définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 6 et de celui qui, défini par la même formule, correspond à $\text{R}_1 = \text{H}$ pour $\text{R} = 4-\text{NO}_2$ et $\text{R}_2 = \text{COC}_2\text{H}_5$, médicament que l'on peut administrer par voie orale, par voie rectale ou par voie parentérale.

8.- Procédé de préparation d'un dérivé d'aniline répondant à la formule donnée dans l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé par l'application d'une méthode connue pour la synthèse de composés de structure analogue.

35

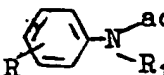
9.- Procédé de préparation d'un dérivé d'aniline répondant à la formule



5 dans laquelle R et R₁ ont les significations indiquées sous 1°, le procédé étant caractérisé par le fait qu'on condense un halogéno-benzène

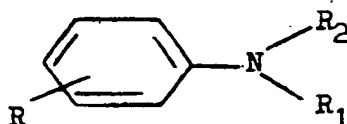


avec une amine


NH₂-R₁ en présence d'un accepteur d'acide halogénhydrique ou
10 qu'on désacyle une acylamine  par exemple en milieu chlorhydrique chaud.

10.- Procédé de préparation d'un dérivé d'aniline répondant à la formule

15



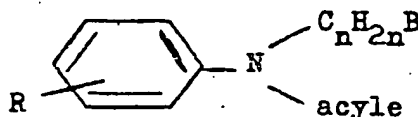
dans laquelle R et R₁ ont les significations indiquées sous 1° et R₂ désigne un radical acyle, aryloxy-carbonyle ou carbamoyle, procédé caractérisé par le fait qu'on fait réagir un composé

20  NH - R₁ avec un halogénure R₂ Hal ou, lorsque R₂


est un radical acyle, avec l'anhydride correspondant.

11.- Procédé de préparation d'un dérivé d'aniline répondant à la formule

25

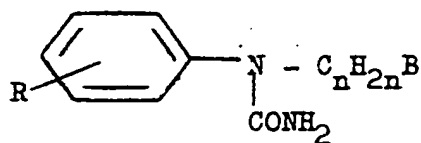


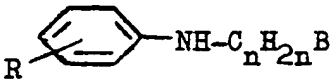
dans laquelle R et C_n H_{2n} B ont les significations indiquées sous 1°, procédé caractérisé par le fait qu'on condense un

30 composé  NH-acyle avec un halogénure HalC_n H_{2n} B

en milieu alcalin.

12.- Procédé de préparation d'un dérivé d'aniline répondant à la formule:



dans laquelle R et $C_n H_{2n} B$ ont les mêmes significations que
sous 1°, procédé caractérisé par le fait qu'on fait réagir
5 d'abord le composé  avec du phosgène,
puis le produit obtenu avec de l'ammoniac, à basse température.